

SINDROME DI SJÖGREN

La Sindrome di Sjogren: novità e prospettive.

Francesca Barone*, Roberta Priori*, Stefano Fedele#, Guido Varesini*.

*Divisione e Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica applicata, Università di Roma, La Sapienza.

#Oral Medicine Unit Division of Maxillofacial, Diagnostic, Medical and Surgical Sciences Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences UCL.

Negli ultimi anni è stata dedicata alla sindrome di Sjogren (SS) una sempre maggiore attenzione come dimostra, seppur in maniera indiretta e grossolana, il numero crescente delle pubblicazioni in merito: tra il 1970 e 1975 furono pubblicati 470 articoli sull'argomento, nel quinquennio 2000-2005 tale numero è salito a 2157. Ciononostante la SS rimane spesso misconosciuta: si stima infatti che tra la comparsa dei primi sintomi, sottovalutati spesso dagli stessi pazienti, e la diagnosi trascorrono più di 5 anni. La SS è una malattia infiammatoria cronica autoimmune che colpisce le ghiandole esocrine ed in particolare le ghiandole salivari e lacrimali. Il richiamo di cellule del sistema immune (linfociti) a livello ghiandolare determina una risposta infiammatoria non controllata contro le strutture ghiandolari. Ciò porta ad una progressiva perdita della funzione ghiandolare e l'instaurarsi di un quadro clinico caratterizzato da secchezza orale e oculare (xerostomia e xeroftalmia), denominato "sindrome secca". La Sindrome di Sjögren può interessare tutte le ghiandole esocrine (esocrinopatia autoimmune) ed un terzo dei pazienti presenta un impegno sistemico extraghiandolare.

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici sulla SS non sono numerosi e forniscono dati contrastanti: viene riportata una prevalenza di malattia compresa tra lo 0,15 ed il 3,3% . Questa variabilità può essere attribuita a vari fattori tra cui la metodologia dello studio, l'etnia e l'età media della popolazione studiata, il tipo di test utilizzati per la diagnosi e il set di criteri classificativi adottati.

La SS colpisce prevalentemente le donne nella 4 decade di vita. Non è facile datare con precisione l'esordio della malattia, soprattutto se i sintomi d'esordio sono quelli della sindrome secca, trascurata dagli stessi pazienti. La malattia può colpire anche il sesso maschile, in cui sembrerebbero meno frequenti le manifestazioni sistemiche ed il riscontro di autoanticorpi, e molto raramente l'età pediatrica. Nei bambini la sintomatologia della secca è meglio tollerata che negli adulti e l'evento che porta il piccolo paziente all'attenzione dei sanitari è generalmente la tumefazione parotidea ricorrente. Mentre per altre malattie autoimmuni come il LES, l'AR sono stati condotti studi per l'identificazione di fattori di rischio, per la SS finora ne è stato pubblicato solo uno svedese che si è limitato a valutare le caratteristiche perinatali dei pazienti con SS dimostrando che un alto peso alla nascita rappresenta un fattore di rischio. Il nostro gruppo di ricerca ha promosso e coordinato uno studio multicentrico italiano che ha individuato nella storia familiare per malattie autoimmuni un fattore di rischio importante per la SS.

Aspetti clinici

La sindrome secca.

Il coinvolgimento infiammatorio delle ghiandole lacrimali determina la *xeroftalmia*. I pazienti riferiscono la sensazione di un corpo estraneo, descritta come "sabbia negli occhi". Il paziente può lamentare un'aumentata frequenza nell'ammicciamento, sensazione di bruciore e fotofobia. A livello dell'angolo interno dell'occhio (canto mediale) si possono accumulare filamenti spessi e si può osservare spiccato arrossamento della congiuntiva (epitelio di rivestimento del bulbo oculare). La sintomatologia oculare è determinata dalla diminuzione della secrezione lacrimale che porta ad un progressivo danno dell'epitelio bulbare e corneale (dis-epitelizzazione). In caso di completa dis-epitelizzazione si configura il quadro della cheratocongiuntivite secca. Il rischio maggiore in caso di cheratocongiuntivite consiste nella formazione di ulcere corneali e formazione di cicatrici che possono determinare, se non trattate tempestivamente, la compromissione della vista.

Dopo la xeroftalmia il sintomo soggettivo più comune è la *xerostomia*, ovvero la sensazione di “bocca asciutta”. I pazienti lamentano difficoltà nella deglutizione di cibi secchi, una sensazione di bruciore ed alterazione del gusto. Si riscontra all’esame clinico secchezza ed arrossamento (iperemia) della mucosa orale. Possono anche associarsi candidosi e frequenti carie provocate dalla diminuzione delle difese locali. Nel 60% dei pazienti con SS primaria è presente una tumefazione parotidea (ingrossamento delle ghiandole parotidi, simile a quello che si osserva durante la parotite, orecchioni!) che può essere mono- o bilaterale e con carattere intermittente.

Il coinvolgimento di *altre ghiandole esocrine* si presenta con frequenza minore ed è caratterizzato da una diminuita attività secretiva ghiandolare. Questa è evidente a livello dell’apparato respiratorio con secchezza nasale e tosse stizzosa, conseguente alla secchezza tracheale (xerotrachea), e ad una aumentata suscettibilità dei bronchi a stimoli irritativi esterni (iperattività bronchiale). Nel 40% delle pazienti è presente secchezza vaginale. Possono essere colpiti anche il distretto cutaneo, con secchezza cutanea (xerodermia), e il tratto gastroenterico, con una diminuita attività del pancreas esocrino e la gastrite cronica atrofica associata alla presenza degli anticorpi anti-cellule parietali gastriche (APCA).

Manifestazioni extraghiandolari

La SS può avere un interessamento sistemico in un terzo dei pazienti e coinvolgere diversi organi e apparati. I sintomi di esordio della SS possono essere aspecifici, come l’astenia (stanchezza, mancanza di forze), molto invalidante per lo svolgimento delle attività quotidiane e precedere, anche di molti anni, la comparsa di un quadro conclamato.

Le *manifestazioni articolari* sono le più comuni e si presentano con dolore articolare (artralgia) che può associarsi a tumefazione articolare (artrite non erosiva) accompagnate spesso da febbre. L’interessamento articolare di solito simmetrico colpisce maggiormente le ginocchia, i polsi e le piccole articolazioni delle mani.

A livello *cutaneo* la SS si può manifestare con diverse modalità. Il Fenomeno di Raynaud è un disordine vascolare spesso riferito dai pazienti con SS che si manifesta in risposta al freddo o ad

eventi stressanti. Esso consiste in una modificazione del colore della dita di mani e piedi che diventano dapprima bianche poi bluastre e rosse. In una certa percentuale dei pazienti può manifestarsi una porpora, ovvero la formazione di piccole macchie cutanee di colore rosso cupo di solito localizzate agli arti inferiori. La comparsa di una porpora agli arti inferiori si associa spesso alla presenza di crioglobuline a livello del sangue periferico (vedi Diagnostica). Le lesioni da orticaria vasculite sono più rare e consistono nella formazione di piccoli pomfi rilevati talora pruriginosi, sebbene nella maggior parte dei casi asintomatici.

Le manifestazioni a carico dell'*apparato respiratorio* sono determinate nella maggior parte dei casi, come precedentemente esposto, da una alterata secrezione ghiandolare locale. In corso di SS il polmone può inoltre essere interessato da una patologia infiammatoria dell'interstizio polmonare che nei casi più gravi può esitare in fibrosi polmonare. In caso di interessamento polmonare i pazienti presenteranno tosse persistente (con o senza espettorato) resistente alla terapia antibiotica, dispnea (sensazione fastidiosa del proprio respiro) e talora dolore toracico.

Uno dei sintomi a carico dell'*apparato gastrointestinale* più frequentemente riferiti dai pazienti con SS è la disfagia (difficoltà nell'ingoiare alimenti) per cibi solidi. Le cause della disfagia possono essere ricondotte alla secchezza della mucosa orale, faringea ed esofagea, o ad una alterata motilità della muscolatura esofagea; anche la nausea, la dispepsia (difficoltà nella digestione) e l'epigastralgia (dolore allo stomaco) sono dei sintomi abitualmente riferiti dai pazienti affetti da SS. Il pancreas esocrino, come già esposto, può essere interessato in corso di SS da fenomeni infiammatori locali e determinare raramente un quadro di pancreatite con aumento degli enzimi pancreatici e dolore addominale di tipo colico.

Il *coinvolgimento renale* è spesso asintomatico e si può manifestare con un difetto nella capacità di concentrazione urinaria che viene riferito dai pazienti con un aumento della frequenza e della quantità della minzione ed alterazioni dell'esame delle urine quali una lieve proteinuria. A livello istologico può riscontrarsi una nefrite interstiziale o più di rado una glomerulonefrite mediata da immunocomplessi.

Lo spettro dell'*interessamento neuromuscolare* è abbastanza ampio e comprende l'interessamento del sistema nervoso periferico e quello centrale. Il disturbo più frequente è una polineuropatia periferica sensitivo-motoria a carico degli arti inferiori. I pazienti possono lamentare alterazioni della sensibilità e formicolii (disestesie e parestesie). Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale è molto più raro e si può manifestare con un impegno focale di vario tipo. Non vanno infine sottovalutati i disturbi neurocognitivi.

I pazienti con SS primaria hanno un rischio 44 volte maggiore rispetto alla popolazione sana di sviluppare un *linfoma non-Hodgkin*, soprattutto del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT). Sono nella maggior parte dei casi tumori indolenti (a lentissima progressione) localizzati a livello delle ghiandole salivari maggiori (parotidi) che però necessitano una attenta valutazione clinica e istologica. Più rare tra le patologie ematologiche descritte in associazione con la SS ci sono la macroglobulinemia di Waldenstrom, la Gammopatia Monoclonale Benigna e il Mieloma.

Diagnosi

Molte malattie possono presentare alcuni aspetti clinici comuni alla SS, tra queste la sarcoidosi, l'infezione da virus C dell'epatite, quella da HIV, l'amiloidosi, la sclerosi multipla, l'anoressia nervosa. Si può avere una sindrome secca a seguito di una radioterapia del distretto cefalico, per patologie endocrino-metaboliche con disidratazione ed altre cause come gli squilibri ormonali, stress, ansia, depressione e abitudini voluttuarie come fumo, alcool e sostanze stupefacenti. Anche numerosi farmaci di uso comune (ansiolitici, anti-depressivi, anti-istaminici, alcuni anti-ipertensivi, diuretici etc. etc) possono indurre xerostomia e xeroftalmia ponendo problemi di diagnostica differenziale. Una volta escluse possibili altre cause di sindrome secca attraverso un'attenta raccolta della storia clinica del paziente (anamnesi) ed esami ematochimici che escludano la presenza del virus dell'epatite C (molto diffuso presso alcune popolazioni) viene intrapreso un iter clinico complesso che si avvale di esami di laboratorio e di test strumentali atti a valutare la sindrome secca.

Esami di laboratorio :

La SS è una patologia autoimmune caratterizzata da diverse anomalie sierologiche che possono facilmente essere evidenziate con un esame del sangue eseguito presso laboratori specializzati. E' necessario eseguire un emocromo, il protidogramma che permette di evidenziare una aumentata produzione di immunoglobuline (l'iperattività dei linfociti B determina infatti una aumentata produzione di immunoglobuline con attività autoanticorpale), la VES (velocità di eritrosedimentazione) e il complemento. Tra gli autoanticorpi vanno ricercati gli ANA (anticorpi anti nucleari) e gli ENA (anticorpi contro gli antigeni nucleari estraibili), tra questi ultimi assume carattere diagnostico la presenza di 2 anticorpi in particolare: gli anti- Ro/SSA e gli anti La/SSB. E' importante completare gli esami ematochimici con la ricerca del fattore reumatoide e con la ricerca delle crioglobuline (immunoglobuline che precipitano alle basse temperature) la cui presenza, spesso associata alla comparsa di porpora agli arti inferiori, è inclusa tra i fattori prognostici dello sviluppo del linfoma. In un terzo dei pazienti con SS primaria e secondaria sono stati descritti gli anticorpi anti-tiroidei microsomiali (che spesso si associano allo sviluppo di una tireopatia autoimmune) e gli anti-cellule parietali gastriche (APCA) associati a gastrite atrofica e gli AMA (anticorpi anti mitocondrio) che possono associarsi allo sviluppo di un interessamento infiammatorio epatico in corso di SS.

Per indagare la secchezza oculare si utilizzano semplici esami che valutano il film lacrimale in modo qualitativo e quantitativo. Il test di Schirmer evidenzia un'eventuale riduzione del secreto lacrimale tramite l'applicazione di una strisciolina di carta bibula nel fornice congiuntivale per 5 minuti. Un altro test è il break-up time (BUT) che misura il tempo di rottura del film lacrimale. Entrambi i test possono essere effettuati ambulatorialmente durante una visita oculistica. Per indagare la presenza di xerostomia l'esame dotato di maggiore specificità e sensibilità è rappresentato dalla biopsia delle ghiandole salivari minori. Tale esame consiste nella biopsia di una delle piccole ghiandole salivari presenti all'interno del labbro inferiore; è un esame di semplice

esecuzione e può essere eseguito a livello ambulatoriale. Tra le altre metodiche diagnostiche utilizzate per la valutazione delle ghiandole salivari abbiamo l'ecografia delle ghiandole salivari maggiori che offre la possibilità di valutare l'aspetto omogeneo (normale) o disomogeneo del parenchima ghiandolare (in caso di infiammazione), la scialometria che misura i tassi di flusso salivare con o senza stimolo, mentre la scialografia parotidea, meno usata perché prevede l'incannulamento del dotto di Stenone, evidenzia le alterazioni anatomiche a livello del sistema duttale. Infine la scintigrafia consente una valutazione funzionale molto sensibile ma poco specifica. Recentemente sono stati stilati dei nuovi criteri diagnostici per la SS di seguito riportati **tabella 1**.

Tabella 1. Criteri diagnostici dell'American-European Consensus Group⁶⁷. (Vitali C, 2002)

- I. Sintomi oculari:** risposta positiva ad almeno uno dei seguenti quesiti:
1. Secchezza e fastidio oculare quotidiano e persistente per un periodo superiore a tre mesi
 2. Sensazione ricorrente di sabbia negli occhi e di corpo estraneo
 3. Utilizzo di lacrime artificiali più di tre volte al giorno
- II. Sintomi orali:** risposta positiva ad almeno uno dei seguenti quesiti:
1. Sensazione di secchezza orale quotidiana per un periodo superiore a tre mesi
 2. Tumefazioni parotidiche ricorrenti o persistenti
 3. Utilizzo di liquidi per l'ingestione di cibi secchi
- III. Segni oculari:** positività ad almeno uno dei seguenti test:
1. Test di Schirmer (<5 mm in 5 minuti)
 2. Test al Rosa Bengala (score >4 secondo Von Bijsterveld)
- IV. Esame istopatologico:** Reperto di sialoadenite linfocitica focale nella biopsia delle ghiandole salivari minori ottenuta da una mucosa apparentemente normale e valutata da un esperto istopatologo, con un *focus score* ≥ 1 , definito come il numero di foci linfocitari adiacenti ad acini di mucosa apparentemente normale e contenenti più di 50 linfociti per 4 mm² di tessuto ghiandolare
- V. Ghiandole salivari:** interessamento delle ghiandole salivari documentato dalla positività di almeno uno dei seguenti test:
1. Scintigrafia delle ghiandole salivari
 2. Scialografia delle parotidi
 3. Misura del flusso salivare non stimolato ($\leq 1,5$ ml in 15 minuti)
- VI. Autoanticorpi:** presenza nel siero dei seguenti anticorpi:
1. Anticorpi anti-Ro (SSA) o anti-La (SSB), o entrambi
-

Per la Sindrome di Sjögren primaria

In pazienti privi di altra patologia potenzialmente associata, la SS primaria può essere definita come segue:

- a. La presenza di almeno 4 dei 6 criteri è indicativa di SS primaria, purchè siano soddisfatti i criteri V (istopatologia) o VI (sierologia).
- b. Presenza di almeno tre dei quattro criteri obiettivi (cioè III, IV, V, VI)

Per la Sindrome di Sjögren secondaria

In pazienti con una patologia potenzialmente associata (per esempio un'altra patologia del tessuto connettivo), la presenza del I o del II criterio, più almeno due tra i criteri III, IV e V, può essere indicativa di Sindrome di Sjögren secondaria.

Criteri di esclusione

Precedente storia di radioterapia di testa e collo, infezione da virus dell'epatite C, precedente diagnosi di linfoma, immunodeficienza acquisita (AIDS), sarcoidosi, graft versus host disease (GRAFT), uso di farmaci anti-colinergici (entro quattro emivite del farmaco).

Terapia e Prognosi

La terapia della SS mira ad alleviare la sintomatologia riportata dal paziente (ad esempio la sindrome secca) senza avere effetto, generalmente, sulla causa o progressione della malattia stessa, anche se in alcuni casi tali terapie sintomatiche riescono a prevenire alcune delle complicanze correlate alla mancanza di lacrime e di saliva (ad es. le ulcere corneali).

La terapia delle manifestazioni oculari della SS si basa essenzialmente sull'uso di sostituti lacrimali: per ridurre la sensazione di secchezza oculare e proteggere la congiuntiva la loro composizione dovrà assomigliare il più possibile alla componente acquosa del film lacrimale. E' importante che i colliri siano in formulazione monodose; infatti i conservanti, che prevengono la crescita batterica nei flaconi multidose, causano effetti tossici sull'epitelio corneale e congiuntivale. In caso di infiammazione della congiuntiva è giustificato l'uso di farmaci antinfiammatori. Tra questi i corticosteroidi (colliri a base di cortisone), in associazione o meno con antibiotici, possono essere di aiuto nel controllare il processo infiammatorio ma devono essere usati per brevi periodi. Ricordiamo infatti che i corticosteroidi possono aumentare il rischio di sviluppare sovra-infezioni microbiche e inoltre ritardano i processi di cicatrizzazione corneale (non utilizzare colliri a base di cortisone se c'è il dubbio di un'ulcera!!!consultare prima il proprio oculista di fiducia!!). Recentemente e' stato dimostrato che l'applicazione topica (collirio) di Ciclosporina A, un immunosoppressore generalmente utilizzato nel trapianto d'organi, e' in grado di esercitare una efficace azione anti-infiammatoria riducendo la sensazione di secchezza oculare, aumentando la produzione di lacrime e riducendo la necessità di ricorrere all'utilizzo di lacrime artificiali. Altri

preparati prevedono l'utilizzo di colliri a base di androgeni, o di bromexina (somministrata per via orale) con parziale efficacia.

Il trattamento sintomatico di scelta per la secchezza orale (xerostomia) è la pilocarpina, un farmaco che stimola la secrezione delle ghiandole esocrine (salivari e lacrimali). Originariamente utilizzata per il trattamento della xerostomia conseguente a terapia radiante dei tumori della regione testa-collo, la pilocarpina viene assunta per via orale e si è dimostrata efficace nel migliorare la sintomatologia legata alla riduzione del flusso salivare, ma anche del film lacrimale e delle ghiandole sebacee. La salivazione risulta aumentata in maniera più significativa rispetto alla lacrimazione, in particolare di 2 – 3 volte già dopo la somministrazione di una compressa e si mantiene tale per tutta la durata della terapia.

Tale farmaco presenta però numerose controindicazioni ed effetti collaterali (a carico dell'apparato cardiovascolare, gastrointestinale, respiratorio) per cui il suo utilizzo deve sempre essere ben ponderato in pazienti con altre patologie concomitanti; inoltre, in considerazione della sua breve azione, il farmaco va assunto almeno ogni 8 ore per garantire un effetto costante durante le 24 ore.

Di recente introduzione è l'elettrostimolazione delle gh. salivari. Gli elettrostimolatori sono dispositivi biomedici ampiamente utilizzati in medicina: in aggiunta al notissimo pacemaker (elettrosimolatore del muscolo cardiaco), altri stimolatori elettrici sono attualmente utilizzati o in studio per la terapia di molteplici patologie (morbo di Parkinson, incontinenza urinaria, ecc.). L'elettrostimolazione delle ghiandole salivari si basa sulla possibilità di “stimolare” la funzione ghiandolare tramite l'applicazione di un leggerissima corrente elettrica sulle fibre nervose che controllano la produzione di saliva. Tale corrente elettrica è chiaramente non percepibile e non dannosa (pari a 0.5 microAmpere), e si è dimostrata efficace, quando applicata sulla mucosa orale, nell'aumentare la produzione di saliva e ridurre il sintomo di “secchezza” in pazienti affetti da SS. Teoricamente, la stimolazione elettrica presenta numerosi vantaggi: effetto continuo, assenza di effetti collaterali, stimolazione delle ghiandole salivari con produzione di flusso salivare “fisiologico” ricco di enzimi antibatterici e minerali protettivi per lo smalto dentario.

Un gruppo di ricercatori europei ha recentemente messo a punto due dispositivi da applicare nella bocca dei pazienti affetti da xerostomia ed in grado di elettrostimolare le ghiandole salivari. Il primo dispositivo è costituito da una mascherina di resina da applicare sull'arcata dentaria inferiore al cui interno è posizionato l'elettrostimolatore. Tale dispositivo può essere utilizzato diverse ore al giorno in quanto facilmente applicabile e rimovibile, e' già stato sperimentato in pazienti affetti da SS, e si prevede sia disponibile sul mercato europeo (marchio CE) entro la fine del 2006.

L'altro dispositivo è un micro-elettro-stimolatore da applicare in un impianto dentario, del tutto simile agli impianti utilizzati per riabilitare i denti mancanti (impianto dentario osteointegrato). In breve, la procedura consiste nel posizionamento chirurgico di un impianto a livello della mandibola entro il quale verrà posizionato l'elettrostimolatore miniaturizzato. Tale permanenza costante dell'elettrostimolatore all'interno del cavo orale dovrebbe portare a numerosi vantaggi: salivazione costante nelle 24 ore simile alla salivazione fisiologica, possibilità di svolgere le normali azioni quotidiane (parlare, mangiare, bere) senza alcun impedimento funzionale, possibilità di auto-controllo dell'entità della stimolazione (il dispositivo è dotato di un sensore di "umidità: più la bocca è bagnata dalla saliva, minore è la stimolazione: più la bocca è secca, maggiore è la stimolazione), ed infine possibilità di un ulteriore controllo della stimolazione da parte del paziente mediante un telecomando. Tale dispositivo è attualmente in fase di sperimentazione clinica (per maggiori informazioni: <http://saliwell.com/>)

Per concludere, il controllo dell'ambiente in cui vive il paziente affetto da Sindrome di Sjögren è di estrema importanza potendo rendere insufficiente o inefficace una terapia medica correttamente prescritta ed effettuata. Bisogna che eviti gli ambienti fumosi, il contatto diretto con il getto dei condizionatori di aria e dei ventilatori, che tenga i finestrini dell'auto chiusi e indossi particolari occhiali che riducono l'evaporazione del film lacrimale. La posizione in una stanza dovrebbe essere nell'angolo per evitare l'esposizione a correnti di aria tra porte e finestre. Durante la lettura o il lavoro al computer gli occhi dovrebbero essere rivolti verso il basso.

Infine, bisogna ricordare che molti farmaci usati per via sistemica possono ridurre la produzione della componente acquosa del film lacrimale e salivare, peggiorando la sintomatologia “sicca” oculare e orale. Questi farmaci comprendono i diuretici, gli antistaminici, gli anticolinergici e le sostanze psicotrope e dovrebbero essere evitati, se possibile, nei pazienti con ridotta secrezione lacrimale e/o salivare.

La terapia dell'artropatia in corso di SS prevede quasi esclusivamente l'utilizzo di FANS, che il più delle volte sono sufficienti a controllare la sintomatologia. Solo raramente, nei casi di forme artritiche più severe, si può ricorrere all'uso di steroidi per via sistemica o locale. L'uso dell'idrossiclorochina sembra poter normalizzare alcuni indici di laboratorio tra cui la VES e l'ipergammaglobulinemia, ma è controversa la sua efficacia nel migliorare il quadro clinico. Alcuni autori hanno suggerito che l'idrossiclorochina possa prevenire la trasformazione linfomatosa. Qualora siano presenti manifestazioni extraghiandolari, lo specialista provvederà a prescrivere la terapia specifica più idonea nei singoli casi.

Tra le malattie immunologiche la SS è caratterizzata da una prognosi favorevole a lungo termine; tuttavia, l'impatto sulla qualità della vita può essere significativo. Pertanto, l'uso attento e continuo di terapie sostitutive per la secchezza oculare ed orale e una periodica valutazione clinica che controlli la presenza di manifestazioni extraghiandolari permetterà infatti al paziente con SS di non subire danni d'organo dalla patologia stessa.

Ci sono però due circostanze in cui il paziente con SS deve rivolgersi allo specialista senza indugio: ovvero nel sospetto di linfoma e in caso di gravidanza se la donna è positiva per anticorpi anti Ro/SSA.

Fattori che devono far sospettare lo sviluppo di linfoma in un paziente con SS sono: la comparsa di tumefazione parotidea ricorrente, la presenza di una gammopatia monoclonale (ovvero di una banda anomala al protidogramma), la formazione di linfonodi laterocecivale e la comparsa di porpora palpabile agli arti inferiori. A livello laboratoristico il rilievo di diminuiti livelli della frazione C₄.

del complemento e la presenza di crioglobuline. Di fronte alla comparsa di questo quadro il paziente dovrebbe richiedere una visita a breve tempo e lo specialista provvederà ad una valutazione clinico-laboratoristica adeguata.

Una paziente con diagnosi di SS che decida di intraprendere una gravidanza e sia positiva per la presenza di anticorpi anti Ro/SSA dovrà far presente al proprio ginecologo la situazione e quest'ultimo valuterà con il reumatologo di riferimento l'esecuzione di alcuni test specifici . Tali accortezze sono necessarie perché, nel 2-3 % dei casi, i bimbi nati da madri anti-Ro positive possono sviluppare durante la gestazione e in seguito alla nascita un blocco atrio-ventricolare congenito (ritardo nella conduzione degli stimoli elettrici a livello cardiaco) e manifestazioni di lupus neonatale, con coinvolgimento cutaneo ed epatico, questi ultimi reversibili.